

庞硕,罗卓慧,张连峰. TSPAN7 在癌症、神经系统疾病、HIV、I 型糖尿病中的作用 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(9): 122-127.

Pang S, Luo ZH, Zhang LF. Role of TSPAN7 in cancer, neurological diseases, HIV and type I diabetes [J]. Chin J Comp Med, 2022, 32(9): 122-127.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2022.09.017

TSPAN7 在癌症、神经系统疾病、HIV、 I 型糖尿病中的作用

庞 硕,罗卓慧,张连峰*

(中国医学科学院医学实验动物研究所,北京协和医学院比较医学中心,国家卫生健康委员会
人类疾病比较医学重点实验室,北京 100021)

【摘要】 TSPAN7 是一种由位于 X 染色体上的 *tspan7* 基因所编码的四次跨膜糖蛋白,在脑组织和胰腺中高度表达。目前研究发现 TSPAN7 能够在细胞膜形成 TSPAN 富集微域 (Tspan-enriched microdomains, TEM) 或 TSPAN 网,参与调控细胞内外信息传递与物质交流、细胞骨架、细胞运动以及细胞形态等生物过程。同时,TSPAN7 在多种细胞中发挥至关重要的作用,在肿瘤细胞中,TSPAN7 作为一把双刃剑,通过在肿瘤细胞中的表达改变发挥促进或抑制肿瘤的能力;在免疫细胞中,TSPAN7 可以作为肌动蛋白成核和稳定的正调控因子,参与 DCs 形态发生;在神经细胞中,TSPAN7 参与突触传递和神经元形态发生;在胰岛细胞中,TSPAN7 通过调节 β 细胞的电压依赖性 Ca^{2+} 通道进而控制钙 (Ca^{2+}) 进入胰腺 β 细胞,影响胰岛素分泌。TSPAN7 在不同组织细胞中发挥相应作用,在生理和病理条件下发生改变,参与肿瘤、精神疾病、I 型糖尿病等多种疾病的发生发展。本文旨在综述 TSPAN7 在多种疾病中的作用机制,以期为动物模型研制、疾病诊断、药物干预治疗提供新思路。

【关键词】 TSPAN7;癌症;I 型糖尿病;HIV-1 蛋白;X 连锁的智力障碍;孤独症谱系障碍

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2022) 09-0122-06

Role of TSPAN7 in cancer, neurological diseases, HIV and type I diabetes

PANG Shuo, LUO Zhuohui, ZHANG Lianfeng*

(Key Laboratory of Human Disease Comparative Medicine, National Health Commission of China (NHC), Institute of Laboratory Animal Science, Peking Union Medicine College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100021, China)

【Abstract】 TSPAN7, a quadruple transmembrane glycoprotein encoded by the *tspan7* gene located on the X chromosome, is highly expressed in brain tissue and pancreas. TSPAN7 has been found to form Tspan-enriched microdomains or TSPAN networks in cell membranes, which are involved in the regulation of biological processes such as intra- and extracellular information and material exchange, cytoskeletal dynamics, cell motility and cell morphology. In tumor cells, TSPAN7 acts as a double-edged sword with the ability to either promote or suppress tumors through its altered expression in tumor cells. In immune cells, TSPAN7 can act as a positive regulator of actin nucleation and stabilization, and is involved in the morphogenesis of dendritic cells. In neuronal cells, TSPAN7 is involved in synaptic transmission and neuronal morphogenesis. In pancreatic islet cells, TSPAN7 controls the entry of calcium (Ca^{2+}) into pancreatic β -cells by

【基金项目】 国家自然科学基金(31970508)。

【作者简介】 庞硕(1994—),男,博士,研究方向:转基因动物模型的研究。E-mail: pangshuo@cnilas.org

【通信作者】 张连峰(1963—),男,博士,研究员,博士生导师,研究方向:转基因动物模型的研制及心血管疾病动物模型的研究。

E-mail: zhanglf@cnilas.org

regulating voltage-dependent Ca^{2+} channels, thus affecting insulin secretion. TSPAN7 is also involved in the development of many diseases such as tumors, psychiatric disorders, and type 1 diabetes. This article reviews the mechanisms of TSPAN7 in various diseases, with a view to providing new ideas for animal model development, disease diagnosis, and drug intervention.

【Keywords】 TSPAN7; cancer; type I diabetes; HIV-1 protein; X-linked mental retardation; autism spectrum disorder

四次跨膜蛋白(tetraspanin, TSPAN)是一个跨膜糖蛋白家族^[1]。目前在哺乳动物中发现有 33 种 TSPAN,黑腹果蝇中鉴定出 37 种,秀丽隐杆线虫中鉴定出 20 种,在进化中高度保守^[2]。TSPAN 由 4 个跨膜结构域组成,分别为一个小的(a small extracellular domain, SEL)和一个大的细胞外环(a large extracellular loop, LEL)以及细胞内的 N-和 C-末端^[3-4]。TSPAN 在细胞膜形成 TSPAN 富集微域(Tspan-enriched microdomains, TEM)或 TSPAN 网,而发挥支架作用,参与多个生物过程,如迁移、细胞粘附、膜受体信号转导、外泌体分泌和抗原呈递^[5]。

TSPAN7 是 TSPAN 家族的一个成员,编码的蛋白(又称 TM4SF2/TALLA-1/CD231)是一种 249 个氨基酸组成的细胞表面糖蛋白^[5],在脑组织和胰腺中高度表达^[6]。编码 TSPAN7 的基因 *tspan7*(又称 *Tm4sf2*)在人、小鼠和大鼠均坐落在 X 染色体上。

TSPAN7 在多种细胞中发挥至关重要的作用,在肿瘤细胞中,TSPAN7 作为一把双刃剑,通过在肿瘤细胞中的表达改变发挥促进或抑制肿瘤的能力;在免疫细胞中,TSPAN7 可以作为肌动蛋白成核和稳定的正调控因子,参与 DCs 形态发生,从而在 HIV-1 感染过程中进行免疫调节^[3,7];在神经细胞中,TSPAN7 与 C 型激酶相互作用蛋白质 1(protein interacting with C kinase 1, PICK1)直接作用调节 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异唑丙酸(alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid, AMPA)受体的运输,参与突触传递和神经元形态发生^[7];在胰岛细胞中,TSPAN7 通过调节 β 细胞的电压依赖性 Ca^{2+} 通道进而控制钙(Ca^{2+})进入胰腺 β 细胞,影响胰岛素分泌^[8]。TSPAN7 在不同组织细胞中发挥相应作用,在生理和病理条件下发生改变,参与肿瘤、精神疾病、I 型糖尿病等多种疾病的发生发展,因此,本综述旨在汇总 TSPAN7 在相关疾病进程中的作用。

1 TSPAN7 在癌症中的双刃剑作用

TSPAN 家族的多种蛋白参与癌症进程,能够通过调节肿瘤细胞的增殖和转移加重或是减轻癌症

的发展,同时还可通过改变细胞粘附、迁移或组织的侵袭能力参与癌症发展^[3]。其中 TSPAN7 在癌症的发生发展中是一把双刃剑,在一类肿瘤中表达升高,在另一类肿瘤中表达降低,发挥促进或抑制肿瘤的能力。

1.1 TSPAN7 表达下调的肿瘤

在肝癌(liver cancer)、膀胱癌(bladder cancer, BCa)、透明细胞肾细胞癌(clear cell renal cell carcinoma, ccRCC)中,TSPAN7 的表达呈现下降的趋势,并有研究验证 TSPAN7 能够抑制肿瘤的发展。

胃癌、肝癌、结直肠癌和食管癌等消化道肿瘤在我国发病率较高^[9],在对 TSPAN7 在胃癌、肝癌和肠癌 3 个消化道肿瘤中表达进行分析时发现肝癌患者肝组织以及肝癌细胞系 HCC-LM3 和 HepG2 肝癌细胞中 TSPAN7 的表达明显下调,并且 TSPAN7 能够明显抑制 HCC-LM3 细胞的增殖、侵袭和转移,同时在动物体内也证实 TSPAN7 在体内具有抑瘤作用,因此认为 TSPAN7 在肝癌细胞中具有抑瘤作用,并且可能是肝癌的潜在生物标志物^[10]。

膀胱癌是泌尿系统最常见的恶性肿瘤,预后差复发率高,研究发现 TSPAN7 在膀胱癌患者的膀胱组织和膀胱癌细胞系 5637、T24 和 EJ 细胞表达下调,并且 TSPAN7 的高表达与膀胱癌的高 T 分期和肿瘤分级呈负相关,TSPAN7 高表达患者的生存期优于低表达患者。随后将膀胱癌细胞系过表达 TSPAN7,发现 TSPAN7 可能是通过调控 PTEN/PI3K/AKT 通路的多个关键成分抑制膀胱癌细胞增殖、细胞周期进展、侵袭和凋亡,因此,恢复 TSPAN7 的表达成为膀胱癌的一种新的治疗策略^[11]。在透明细胞肾细胞癌中,TSPAN7 基因表达越高,TSPAN7 阳性血管数量越少,细胞浸润和转移越少,提示 TSPAN7 可能是一种肿瘤生长抑制剂,影响肿瘤进展和转移^[12]。

1.2 TSPAN7 表达上调的肿瘤

在非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)、多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)中,TSPAN7 的表达呈现升高的趋势,并有研究验证 TSPAN7 能够促进肿瘤的发展。

文献报道 TSPAN7 在肺癌细胞中上调,其高表达与肺癌患者的不良预后密切相关,表明 TSPAN7 在肺癌中起致癌作用^[13]。NSCLC 是肺癌的主要类型,NSCLC 肿瘤细胞侵袭组织以及转移是目前导致患者死亡的最主要原因^[13]。TSPAN7 在非小细胞肺癌患者组织以及 NSCLC 细胞系 H1299、H460、H292 和 A549 细胞中呈高表达趋势,TSPAN7 表达较高的患者总体生存率明显降低^[14]。进一步研究针对 NSCLC 细胞中过表达 TSPAN7,发现 NSCLC 细胞增殖明显增加,E-cadherin 表达减少,Vimentin 和 N-cadherin 表达增加,促进细胞上皮间质转化过程。NSCLC 异种移植模型小鼠实验进一步证实 TSPAN7 过表达促进 NSCLC 肿瘤生长,并与间质表型倾斜相关^[14]。

MM 是以来自患者骨髓的转化浆细胞的克隆增殖为特征的第二常见血液学癌症^[15]。研究发现在 MM 患者骨髓中 TSPAN7 的表达增加^[16]。但是在 MM 的小鼠模型中,TSPAN7 过表达能够限制肿瘤的进展,这与癌细胞对骨髓基质细胞更强的粘附性和跨内皮迁移能力的增加有关。

TSPAN7 在不同肿瘤中的表达趋势各不相同,在不同肿瘤中发挥促进或抑制肿瘤的作用(表 1),可作为肿瘤的潜在生物标记物,用于癌症的诊断和治疗。

2 TSPAN7 在 HIV-1 感染过程中的免疫调节

树突状细胞是先天免疫系统的一部分,构成对病原体的第一层防御^[17]。其主要功能是捕捉病原随后将病原呈递给 T 淋巴细胞,进而启动先天和适应性免疫反应^[18]。在 HIV-1 病毒感染时,肛门直肠和生殖器部位淋巴结内的 DCs 与 HIV-1 结合,进入体内环境并传递给 T 淋巴细胞,但在这个过程中,HIV-1 病毒可能会进行逃逸,造成 CD4⁺T 淋巴细胞的感染^[19-20]。为进一步探究其作用机制,有研究对人类单核细胞来源的 DCs455 个关于细胞器和膜转运相关基因进行 shRNA 筛选,结果发现 100 多个基因在敲低时显著影响 HIV-1 的感染^[21],其中,TSPAN7 可以作为肌动蛋白成核和稳定的正调控因子,从而在维持树突上的病毒颗粒、限制 HIV-1 内吞

表 1 TSPAN7 在肿瘤发展进程中的作用
Table 1 The role of TSPAN7 in the progression of tumors

肿瘤 Tumour	肿瘤组织中表达趋势 Expression trends in tumor tissues	体外研究 <i>In vitro</i>	体内研究 <i>In vivo</i>	作者,时间,参考文献 Author, time, references
肝癌 Liver cancer	-	抑制肝癌细胞的增殖、侵袭和转移 Inhibits the proliferation, invasion and metastasis of liver cancer cells	TSPAN7 在肿瘤异种移植模型中的抗肿瘤作用,TSPAN7 下调则促进肿瘤的生长 TSPAN7 overexpression inhibits the transplanted tumor growth in nude mice. TSPAN7 downregulation promotes the tumor growth	Qi Y et al, 2020 ^[10]
膀胱癌 Bladder cancer	-	TSPAN7 抑制 BCa 细胞增殖和迁移,诱导 BCa 细胞凋亡和细胞周期阻滞 TSPAN7 inhibits proliferation and migration of BCa cells and induces apoptosis and cell cycle arrest in BCa cells	TSPAN7 的过表达抑制移植瘤裸鼠的肿瘤生长 Overexpression of TSPAN7 inhibits the transplanted tumor growth in nude mice	Yu X et al, 2020 ^[11]
非小细胞肺癌 Non-small cell lung cancer	+	TSPAN7 过表达增加非小细胞肺癌细胞增殖 TSPAN7 overexpression increases the proliferation of non-small cell lung cancer cells	TSPAN7 的过表达促进移植瘤裸鼠的肿瘤生长 Overexpression of TSPAN7 inhibits the transplanted tumor growth in nude mice	Wang X et al, 2018 ^[14]
多发性骨髓瘤 Multiple myeloma	+	TSPAN7 过表达不影响骨髓瘤细胞的增殖,而增加其黏附和迁移 TSPAN7 overexpression does not affect the proliferation of myeloma cells, but increases their adhesion and migration <i>in vitro</i>	TSPAN7 过表达抑制 5TGM1/KaLwRij 系统性 MM 小鼠模型的肿瘤负荷 Overexpression of TSPAN7 reduces tumor burden in the 5TGM1/KaLwRij murine model of systemic MM.	Cheong CM et al, 2015 ^[16]

作用以及 HIV-1 有效转移到 T 淋巴细胞过程中起重要作用^[21]。

同时,在 HIV-1 蛋白 Nef 和 Vpu 感染后的人类 T 细胞系中,可能通过扰乱蛋白质的运输,限制细胞表面 TSPAN7 的表达^[22],并且进一步研究发现 TSPAN7 是 Nef 的互作蛋白,将 TSPAN7 掺入 HIV-1 病毒粒子包膜中可以降低其传染性^[23]。因此,TSPAN7 是肌动蛋白成核和细胞骨架稳定性的分子机制的关键,其分子机制的具体研究仍不完全,进一步研究对控制从树突状细胞到 T 淋巴细胞的 HIV-1 转移极为重要,同时对膜突出和内吞途径的生物学过程的研究也具有重要意义。

3 TSPAN7 在神经系统疾病进程中的作用

3.1 X 连锁智力障碍

X 连锁智力障碍 (X-linked intellectual disability/mental retardation, XLMR) 是一类以智力障碍为主要临床特征的遗传性疾病,在男性中的发病率为 1/600^[24]。研究发现,某些形式的 X 连锁精神发育迟缓与 TSPAN7 缺失 TM4 和 COOH 末端的细胞质尾密切相关,其中主要原因是染色体平衡易位和过早终止密码子^[24-25]。后续有研究发现在体外神经刺激后,TSPAN7 的 mRNA 表达上调,证明其在神经可塑性中发挥作用^[26]。为进一步探究其机制,研究者通过对大鼠原代神经元进行过表达和敲低 TSPAN7 观察其状态的变化,发现 TSPAN7 过表达有利于丝状伪足和树突棘的形成,而 TSPAN7 的敲低降低脊柱稳定性和头部大小,抑制兴奋性突触发育,限制受体诱导的突触传递^[7]。其作用机制主要是由于 TSPAN7 通过其 C 端与 PICK1 蛋白的 PDZ 结构域相互作用,竞争性抑制 PICK1 与 GluR2/3 的结合,参与 AMPA 受体的转运,进而影响 AMPA 受体的运输以及谷氨酸突触功能,同时有研究发现 TSPAN7 可以激活 PKC α ,使得胞内的 PKC α 转位至细胞膜上,与 PICK1 相结合,磷酸化 GluR2/3,导致在细胞膜上 GluR2/3 的定位不稳定,引起 AMPA 受体的内化^[27-28]。*tspan7* 基因敲除小鼠同样表现出海马兴奋性突触结构和功能的改变以及认知障碍。因此,TSPAN7 参与 X 连锁精神发育迟缓的疾病进程。

3.2 自闭症谱系障碍

自闭症谱系障碍 (autism spectrum disorders,

ASD) 和精神分裂症 (schizophrenia, SCZ) 是两种常见的神经发育综合征,是环境和遗传因素共同作用的结果^[29-31]。对于这两种疾病,男性比女性受影响更严重,这可能部分是由 X 相关的遗传因素引起的^[32]。因此,有研究直接测序 ASD 患者的 111 个 X 连锁的突触基因,研究发现自闭症谱系障碍与 TSPAN7 的拷贝数变异密切相关^[33]。同时 *tspan7* 基因突变的患者偶尔会被诊断为 ASD^[34]。另外有研究发现 *tspan7* 基因敲除小鼠出现 ASD 相关表型,在 *tspan7* 基因敲除小鼠呈现出社交减少,刻板行为增加、快感缺乏等状态,其外侧僵核神经元表现出低兴奋性、异常的神经元放电模式并且改变的钠、钾电压门控离子通道功能^[35]。其作用机制主要是由于 *tspan7* 敲除引起下游 PKC 过度活化,激活 ERK/MAPK 信号通路,磷酸化钾离子电压门控通道上的 S616 残基,导致激活电压向更强的超极化电位转移,产生 ASD 样表型。因此,TSPAN7 参与自闭症谱系障碍的疾病进程,是疾病检测的潜在基因以及相关药物开发的潜在靶点。同时 TSPAN7 还能与多巴胺 D2 受体相互作用,并通过增强多巴胺 D2 受体的内化降低其表面表达,负调控多巴胺能神经元信号传递^[36]。TSPAN7 也是运动性癫痫罕见拷贝数变异的基因^[37]。

4 TSPAN7 在 I 型糖尿病中的作用

I 型糖尿病是一种自身的炎症状态,其表现为胰岛 β 细胞被 CD4⁺/CD8⁺ T 淋巴细胞杀死,因此不再产生胰岛素^[38]。此类患者的一个临床症状是存在自身抗体。TSPAN7 在胰岛细胞中表达,TSPAN7 还可以通过调节 β 细胞的电压依赖性 Ca²⁺ 通道进而控制钙 (Ca²⁺) 进入胰腺 β 细胞,影响胰岛素分泌^[8]。用抗体与 TSPAN7 外部结构域结合,干扰其功能,直接导致 β 细胞的死亡或影响 β 细胞的功能^[39],35% 的 I 型糖尿病患者中存在抗 TSPAN7 自身抗体,TSPAN7 自身抗体已经作为 I 型糖尿病检测指标^[39-40]。进一步研究发现 TSPAN7 的细胞质 COOH 端和 NH₂ 端被确定为自身抗原表位^[41]。TSPAN7 是 I 型糖尿病中显示为自身靶点的蛋白,对其如何影响胰岛 β 细胞的相关机制以及药物的研发有待深入研究。

5 结语

TSPAN7 作为细胞表面的 4 次跨膜糖蛋白,目

前的研究揭示, TSPAN7 参与细胞内外信息与物质流的调控; 调节细胞骨架和细胞运动; 调节细胞形态等重要生物过程。TSPAN7 与精神疾病、肿瘤、糖尿病、病毒感染等疾病密切相关。TSPAN7 生理条件下的基因功能、与其相互作用的蛋白等方面有待深入研究, 目前已有研究发现 TSPAN7 敲除小鼠可作为自闭症和 X 连锁的智力障碍的动物模型, 由于 TSPAN7 在不同细胞中发挥不同作用, 可以通过基因编辑技术构建条件性敲除 *tspan7* 基因构建相应的疾病模型。TSPAN7 目前还发现是自闭症和 X 连锁智力障碍的风险基因, 并且 TSPAN7 自身抗体已经作为 I 型糖尿病检测指标, 随着后续 TSPAN7 的深入研究, 可以作为肿瘤、免疫、糖尿病、神经系统疾病等疾病检测的诊断基因, 并通过靶向 TSPAN7 治疗其相关疾病。TSPAN7 可以作为动物模型构建、疾病诊断、药物干预治疗的潜在新靶点。

参考文献:

- [1] Charrin S, Jouannet S, Boucheix C, et al. Tetraspanins at a glance [J]. J Cell Sci, 2014, 127(Pt 17): 3641-3648.
- [2] Termini CM, Gillette JM. Tetraspanins function as regulators of cellular signaling [J]. Front Cell Dev Biol, 2017, 5: 34.
- [3] Perot BP, Ménager MM. Tetraspanin 7 and its closest paralog tetraspanin 6: Membrane organizers with key functions in brain development, viral infection, innate immunity, diabetes and cancer [J]. Med Microbiol Immunol, 2020, 209(4): 427-436.
- [4] Berditchevski F. Complexes of tetraspanins with integrins: More than meets the eye [J]. J Cell Sci, 2001, 114(Pt 23): 4143-4151.
- [5] Hemler ME. Tetraspanin functions and associated microdomains [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2005, 6(10): 801-811.
- [6] Garcia E, Pion M, Pelchen-Matthews A, et al. HIV-1 trafficking to the dendritic cell-T-cell infectious synapse uses a pathway of tetraspanin sorting to the immunological synapse [J]. Traffic, 2005, 6(6): 488-501.
- [7] Bassani S, Cingolani LA, Valnegri P, et al. The X-linked intellectual disability protein TSPAN7 regulates excitatory synapse development and AMPAR trafficking [J]. Neuron, 2012, 73(6): 1143-1158.
- [8] Dickerson MT, Dadi PK, Butterworth RB, et al. Tetraspanin-7 regulation of L-type voltage-dependent calcium channels controls pancreatic β -cell insulin secretion [J]. J Physiol, 2020, 598(21): 4887-4905.
- [9] Fidler MM, Bray F, Soerjomataram I. The global cancer burden and human development: A review [J]. Scand J Public Health, 2018, 46(1): 27-36.
- [10] Qi Y, Li H, Lv J, et al. Expression and function of transmembrane 4 superfamily proteins in digestive system cancers [J]. Cancer Cell Int, 2020, 20: 314.
- [11] Yu X, Li S, Pang M, et al. TSPAN7 exerts anti-tumor effects in bladder cancer through the PTEN/PI3K/AKT pathway [J]. Front Oncol, 2020, 10: 613869.
- [12] Beckwith KA, Byrd JC, Muthusamy N. Tetraspanins as therapeutic targets in hematological malignancy: A concise review [J]. Front Physiol, 2015, 6: 91.
- [13] Nichols L, Saunders R, Knollmann FD. Causes of death of patients with lung cancer [J]. Arch Pathol Lab Med, 2012, 136(12): 1552-1557.
- [14] Wang X, Lin M, Zhao J, et al. TSPAN7 promotes the migration and proliferation of lung cancer cells via epithelial-to-mesenchymal transition [J]. Onco Targets Ther, 2018, 11: 8815-8822.
- [15] Cowan AJ, Allen C, Barac A, et al. Global burden of multiple myeloma: A systematic analysis for the global burden of disease study 2016 [J]. JAMA Oncol, 2018, 4(9): 1221-1227.
- [16] Cheong CM, Chow AW, Fitter S, et al. Tetraspanin 7 (TSPAN7) expression is upregulated in multiple myeloma patients and inhibits myeloma tumour development *in vivo* [J]. Exp Cell Res, 2015, 332(1): 24-38.
- [17] Théry C, Amigorena S. The cell biology of antigen presentation in dendritic cells [J]. Curr Opin Immunol, 2001, 13(1): 45-51.
- [18] Merad M, Sathe P, Helft J, et al. The dendritic cell lineage: Ontogeny and function of dendritic cells and their subsets in the steady state and the inflamed setting [J]. Annu Rev Immunol, 2013, 31: 563-604.
- [19] Ahmed Z, Kawamura T, Shimada S, et al. The role of human dendritic cells in HIV-1 infection [J]. J Invest Dermatol, 2015, 135(5): 1225-1233.
- [20] Ménager MM. TSPAN7, effector of actin nucleation required for dendritic cell-mediated transfer of HIV-1 to t cells [J]. Biochem Soc Trans, 2017, 45(3): 703-708.
- [21] Ménager MM, Littman DR. Actin dynamics regulates dendritic cell-mediated transfer of HIV-1 to t cells [J]. Cell, 2016, 164(4): 695-709.
- [22] Haller C, Müller B, Fritz JV, et al. HIV-1 Nef and Vpu are functionally redundant broad-spectrum modulators of cell surface receptors, including tetraspanins [J]. J Virol, 2014, 88(24): 14241-14257.
- [23] Sato K, Aoki J, Misawa N, et al. Modulation of human immunodeficiency virus type 1 infectivity through incorporation of tetraspanin proteins [J]. J Virol, 2008, 82(2): 1021-1033.
- [24] Zemni R, Bienvenu T, Vinet MC, et al. A new gene involved in X-linked mental retardation identified by analysis of an X;2 balanced translocation [J]. Nat Genet, 2000, 24(2): 167

- 170.
- [25] Abidi FE, Holinski-Feder E, Rittinger O, et al. A novel 2 bp deletion in the *TM4SF2* gene is associated with MRX58 [J]. J Med Genet, 2002, 39(6): 430-433.
- [26] Boda B, Mas C, Muller D. Activity-dependent regulation of genes implicated in X-linked non-specific mental retardation [J]. Neuroscience, 2002, 114(1): 13-17.
- [27] Hirbec H, Francis JC, Lauri SE, et al. Rapid and differential regulation of AMPA and kainate receptors at hippocampal mossy fibre synapses by PICK1 and GRIP [J]. Neuron, 2003, 37(4): 625-638.
- [28] Gallimore AR, Aricescu AR, Yuzaki M, et al. A computational model for the AMPA receptor phosphorylation master switch regulating cerebellar long-term depression [J]. PLoS Comput Biol, 2016, 12(1): e1004664.
- [29] Cardno AG, Gottesman, II. Twin studies of schizophrenia: From bow-and-arrow concordances to star wars Mx and functional genomics [J]. Am J Med Genet, 2000, 97(1): 12-17.
- [30] Bailey A, Le Couteur A, Gottesman I, et al. Autism as a strongly genetic disorder: Evidence from a British twin study [J]. Psychol Med, 1995, 25(1): 63-77.
- [31] Sullivan PF. The genetics of schizophrenia [J]. PLoS Med, 2005, 2(7): e212.
- [32] Schöttle D, Briken P, Tüscher O, et al. Sexuality in autism: hypersexual and paraphilic behavior in women and men with high-functioning autism spectrum disorder [J]. Dialogues Clin Neurosci, 2017, 19(4): 381-393.
- [33] Noor A, Gianakopoulos PJ, Fernandez B, et al. Copy number variation analysis and sequencing of the X-linked mental retardation gene TSPAN7/TM4SF2 in patients with autism spectrum disorder [J]. Psychiatr Genet, 2009, 19(3): 154-155.
- [34] Piton A, Gauthier J, Hamdan FF, et al. Systematic resequencing of X-chromosome synaptic genes in autism spectrum disorder and schizophrenia [J]. Mol Psychiatry, 2011, 16(8): 867-880.
- [35] Murru L, Ponzoni L, Longatti A, et al. Lateral habenula dysfunctions in *TM4SF2* (-/y) mice model for neurodevelopmental disorder [J]. Neurobiol Dis, 2021, 148: 105189.
- [36] Lee SA, Suh Y, Lee S, et al. Functional expression of dopamine D2 receptor is regulated by tetraspanin 7-mediated postendocytic trafficking [J]. FASEB J, 2017, 31(6): 2301-2313.
- [37] Dimassi S, Labalme A, Lesca G, et al. A subset of genomic alterations detected in rolandic epilepsies contains candidate or known epilepsy genes including *GRIN2A* and *PRRT2* [J]. Epilepsia, 2014, 55(2): 370-378.
- [38] Burrack AL, Martinov T, Fife BT. T cell-mediated beta cell destruction: autoimmunity and alloimmunity in the context of type 1 diabetes [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2017, 8: 343.
- [39] Walther D, Eugster A, Jergens S, et al. Tetraspanin 7 autoantibodies in type 1 diabetes [J]. Diabetologia, 2016, 59(9): 1973-1976.
- [40] McLaughlin KA, Richardson CC, Ravishankar A, et al. Identification of tetraspanin-7 as a target of autoantibodies in type 1 diabetes [J]. Diabetes, 2016, 65(6): 1690-1698.
- [41] Eugster A, Kraus G, Lidzba V, et al. Cytoplasmic ends of tetraspanin 7 harbour epitopes recognised by autoantibodies in type 1 diabetes [J]. Diabetologia, 2019, 62(5): 805-810.

[收稿日期]2021-12-07